

PCT/JP 2004/000117

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

09. 2. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

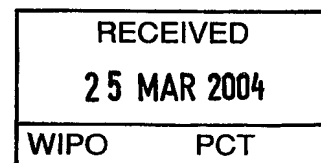
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 1月10日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-005151

[ST. 10/C]: [JP 2003-005151]

出 願 人  
Applicant(s): 鐘淵化学工業株式会社

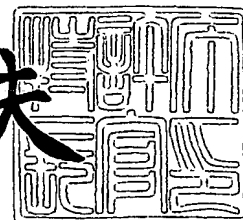


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 3月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2004-3018900

【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4959

【提出日】 平成15年 1月10日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 37/70

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県神戸市垂水区塩屋町 6-31-17-2018

    【氏名】 植田 尚宏

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県神戸市垂水区塩屋町 6-31-17-2113

    【氏名】 大野 直生

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県明石市相生町 1-10-36-601

    【氏名】 北村 志郎

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県姫路市網干区和久 140-15

    【氏名】 上田 恭義

【特許出願人】

    【識別番号】 000000941

    【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

    【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005027

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の精製方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水溶性有機溶媒もしくは水溶性有機溶媒と水との混合溶媒を用いて還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の結晶及び／又は油状物を洗浄することにより、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の結晶及び／又は油状物から水溶性不純物を除去することを特徴とする、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の精製方法。

【請求項 2】 還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の結晶及び／又は油状物の洗浄は、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の結晶及び／又は油状物が水溶性有機溶媒もしくは水溶性有機溶媒と水との混合溶媒に分散した状態で行われる請求項 1 記載の精製方法。

【請求項 3】 分散は強制流動下に行われる請求項 2 記載の精製方法。

【請求項 4】 水溶性有機溶媒がアルコール類、ケトン類、エーテル類、ニトリル類から選ばれた少なくとも一つである請求項 1～3 のいずれかに記載の精製方法。

【請求項 5】 水溶性有機溶媒がエタノールである請求項 4 記載の精製方法。

【請求項 6】 有機溶媒と水の混合溶媒を用いる請求項 1～5 のいずれかに記載の精製方法。

【請求項 7】 水溶性有機溶媒の含有率が重量比で 5 w/w % 以上の混合溶媒を用いて洗浄を行う請求項 6 記載の精製方法。

【請求項 8】 水溶性不純物が酸化型補酵素 Q<sub>10</sub> を還元型補酵素 Q<sub>10</sub> に変換するために使用した還元剤及び／又は還元剤に由来する不純物である請求項 1～7 のいずれかに記載の精製方法。

【請求項 9】 還元剤及び／又は還元剤に由来する不純物が次亜硫酸類及び／又は次亜硫酸類に由来する不純物である請求項 8 記載の精製方法。

【請求項 10】 還元剤及び／又は還元剤に由来する不純物がアスコルビン酸類及び／またはアスコルビン酸類に由来する不純物である請求項 8 記載の精製方法。

【請求項 11】 洗浄する際の還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の濃度が、洗浄終了時の溶

媒の重量に対する還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量として30w/w%以下である請求項1～10のいずれかに記載の精製方法。

【請求項12】 還元型補酵素Q<sub>10</sub>が結晶である請求項1～11のいずれかに記載の精製方法。

【請求項13】 洗浄温度が50℃以下である請求項12記載の精製方法。

【請求項14】 還元型補酵素Q<sub>10</sub>が油状物であり、洗浄温度が還元型補酵素Q<sub>10</sub>の融解温度以上である請求項1～11のいずれかに記載の精製方法。

【請求項15】 洗浄温度が40℃以上である請求項14記載の精製方法。

【請求項16】 還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物から不純物を除去した後、該溶液を冷却することにより還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶を取得する請求項14又は15に記載の精製方法。

【請求項17】 還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物から不純物を除去した後、該油状物に種晶を接触させることにより還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶を取得する請求項14又は15に記載の精製方法。

【請求項18】 脱酸素雰囲気下に行われる請求項1～17のいずれかに記載の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の精製方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の精製方法に関する。還元型補酵素Q<sub>10</sub>は、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>に対して高い経口吸収性を示し、優れた食品、栄養機能食品、特定保健用食品、栄養補助剤、栄養剤、動物薬、飲料、飼料、化粧品、医薬品、治療薬、予防薬等として有用な化合物である。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

還元型補酵素Q<sub>10</sub>は、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Q<sub>10</sub>を得た後、クロマトグラフィーにより流出液中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>区分を濃縮する方法等により得られることが知られている（特開平10-109933号公報：特許文献1）。この場合には、上記還元型補酵素Q<sub>10</sub>中

に不純物として存在する酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を、水素化ホウ素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム（次亜硫酸ナトリウム）等の一般的な還元剤を用いて還元した後、クロマトグラフィーによる濃縮を行っても良いこと、また、還元型補酵素Q<sub>10</sub>は、既存の高純度補酵素Q<sub>10</sub>に上記還元剤を作用させる方法によっても得られることが、該公開公報中に記載されている。さらに、還元剤として、亜鉛を用いる方法（Journal of Lavelled Compounds, 6巻, 1970年, 66-75: 非特許文献1）や、ビタミンC類（すなわち、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミチン酸エステル、アスコルビン酸ステアリン酸エステル等のアスコルビン酸類）を用いる方法（WO01/52822A1: 特許文献2）も知られている。

#### 【0003】

しかしながら、このようにして得られる還元型補酵素Q<sub>10</sub>は、必ずしも純度が高い状態では取得できず、例えば、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>をはじめとする不純物を含有する低純度結晶、半固体状や油状物として得られやすい。特に、還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含む有機溶媒溶液から、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶を取得した場合、水溶性の不純物、特に、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を還元型補酵素Q<sub>10</sub>に変換する際に使用した還元剤及び／又は還元剤に由来する不純物は除去しにくく、水溶性不純物を含有した低純度結晶として得られやすい。

#### 【0004】

##### 【特許文献1】

特開平10-109933号公報

#### 【0005】

##### 【特許文献2】

WO01/52822A1

#### 【0006】

##### 【非特許文献1】

Journal of Lavelled Compounds, 6巻  
, 1970年, 66-75

#### 【0007】

**【発明が解決しようとする課題】**

本発明は、上記に鑑み、還元型補酵素Q<sub>10</sub>に含まれる不純物、とりわけ水溶性不純物を除去し、工業的規模で高品質の還元型補酵素Q<sub>10</sub>を簡便且つ効率的に製造するための精製方法を提供することを目的とする。

**【0008】****【課題を解決するための手段】**

本発明者らは、鋭意研究した結果、水のみを用いて、還元型補酵素Q<sub>10</sub>中に残存する水溶性の不純物、特に、還元剤及び／又は還元剤に由来する不純物を除去しようとした場合、上記不純物を痕跡量以下にまで減少させるのは必ずしも容易ではないこと、さらには、還元型補酵素Q<sub>10</sub>は、水に対する濡れ特性が非常に悪く、良好な性状を有するスラリーを得るのは非常に難しいことがわかった。しかしながら、水溶性有機溶媒、もしくは、水溶性有機溶媒と水との混合溶媒を用いて還元型補酵素Q<sub>10</sub>（結晶あるいは油状物）を洗浄することにより、操作性良く、かつ、効率良く還元型補酵素Q<sub>10</sub>に残存する水溶性不純物、特に、還元剤及び／又は還元剤に由来する不純物を除去できることを見出し、本発明を完成するに至った。

**【0009】**

即ち、本発明は、水溶性有機溶媒、もしくは、水溶性有機溶媒と水との混合溶媒を用いて還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶及び／又は油状物を洗浄することにより、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶及び／又は油状物から水溶性不純物を除去することを特徴とする、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の精製方法である。

**【0010】**

本発明の方法によれば、還元型補酵素Q<sub>10</sub>に含まれる水溶性不純物を簡便かつ効率的に痕跡量以下にまで除去することができ、極めて高品質の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶、あるいは、油状物を取得することができる。

**【0011】**

また、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物を精製する場合、洗浄に用いた溶媒とともに冷却することにより結晶化させ、該結晶を取得することもでき、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物に融解温度未満の温度で種晶を接触させることにより、還元型補酵素

Q<sub>10</sub>を固化させ、結晶として得ることもできる。

【0012】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0013】

【発明の実施の形態】

本発明では、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶及び／又は油状物に残存する水溶性不純物、特に後述する還元剤及び／又は還元剤に由来する不純物を簡便且つ効率的に除去するために、水溶性有機溶媒もしくは水溶性有機溶媒と水との混合溶媒を用いる。

【0014】

本発明に用いる水溶性有機溶媒としては、水と相溶性の高い溶媒であれば特に制限されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、硫黄化合物類、脂肪酸類等を挙げることができる。

【0015】

アルコール類としては、具体的には、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブチルアルコール、tert-ブチルアルコール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、2-メチル-1-ブタノール、イソペンチルアルコール、tert-ペンチルアルコール、3-メチル-2-ブタノール、ネオペンチルアルコール、1-ヘキサノール、2-メチル-1-ペンタノール、4-メチル-2-ペンタノール、2-エチル-1-ブタノール、1-ヘプタノール、2-ヘプタノール、3-ヘプタノール、1-オクタノール、2-オクタノール、2-エチル-1-ヘキサノール、1-ノナノール、3, 5, 5-トリメチル-1-ヘキサノール、1-デカノール、1-ウンデカノール、1-ドデカノール、アリルアルコール、プロパルギルアルコール、ベンジルアルコール、シクロヘキサノール、1-メチルシクロヘキサノール、2-メチルシクロヘキサノール、3-メチルシクロヘキサノール、4-メチルシクロヘキサノール、ベンジルアルコール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2-(メトキシメトキシ)エタノール、2-イソプロキシエタノール、2-ブトキシエタノール、2-(イソペンチル

オキシ) エタノール、2-(ヘキシルオキシ) エタノール、フルフリルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、トリエチレングリコールモノメチルエーテル、1-メトキシ-2-プロパノール、1-エトキシ-2-プロパノール、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテル、トリプロピレングリコールモノメチルエーテル、1, 2-エタンジオール、1, 2-プロパンジオール、1, 3-プロパンジオール、1, 2-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール、1, 4-ブタンジオール、2, 3-ブタンジオール、1, 5-ペンタンジオール、2-ブテン-1, 4-ジオール、2-メチル-2, 4-ペンタンジオール、2-エチル-1, 3-ヘキサジオール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン等を挙げることができる。

#### 【0016】

1価アルコールとしては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブチルアルコール、tert-ブチルアルコール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、2-メチル-1-ブタノール、イソペンチルアルコール、tert-ペンチルアルコール、3-メチル-2-ブタノール、ネオペンチルアルコール、1-ヘキサノール、2-メチル-1-ペンタノール、4-メチル-2-ペンタノール、2-エチル-1-ブタノール、1-ヘプタノール、2-ヘプタノール、3-ヘプタノール、1-オクタノール、2-オクタノール、2-エチル-1-ヘキサノール、1-ノナノール、1-デカノール、1-ウンデカノール、1-ドデカノール、ベンジルアルコール、シクロヘキサノール、1-メチルシクロヘキサノール、2-メチルシクロヘキサノール、3-メチルシクロヘキサノール、4-メチルシクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2-(メトキシメトキシ) エタノール等が好ましく、特にメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブチルアルコール、tert-ブチルアルコール、1-ペンタノール、2-ペン



タノール、3-ペンタノール、2-メチル-1-ブタノール、イソペンチルアルコール、tert-ペンチルアルコール、3-メチル-2-ブタノール、ネオペンチルアルコール、1-ヘキサノール、2-メチル-1-ペンタノール、4-メチル-2-ペンタノール、2-エチル-1-ブタノール、シクロヘキサノール等が好ましく、なかでもメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブチルアルコール、tert-ブチルアルコール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、2-メチル-1-ブタノール、イソペンチルアルコール、tert-ペンチルアルコール、3-メチル-2-ブタノール、ネオペンチルアルコール等が好ましい。最も好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブチルアルコール、2-メチル-1-ブタノール、イソペンチルアルコール等であり、なかでも、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールが好ましく、とりわけ、エタノールが好ましい。

#### 【0017】

2価アルコールとしては、1, 2-エタンジオール、1, 2-プロパンジオール、1, 3-プロパンジオール、2-ブテン-1, 4-ジオール、2-メチル-2, 4-ペンタンジオール、2-エチル-1, 3-ヘキサジオール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール等が好ましく、1, 2-プロパンジオール、ポリエチレングリコールが最も好ましい。

#### 【0018】

3価アルコールとしては、グリセリンが好ましい。

#### 【0019】

エーテル類としては、環状、非環状を問わず、又、飽和、不飽和を問わず、特に制限されないが、一般に、飽和のものが好ましく用いられる。普通、炭素数3~20、特に炭素数4~12、とりわけ炭素数4~8のものが好適に用いられる。具体例としては、例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジヘキ

シルエーテル、エチルビニルエーテル、ブチルビニルエーテル、アニソール、フェネトール、ブチルフェニルエーテル、メトキシトルエン、ジオキサン、フラン、2-メチルフラン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル等を挙げることができる。

#### 【0020】

ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジヘキシルエーテル、アニソール、フェネトール、ブチルフェニルエーテル、メトキシトルエン、ジオキサン、2-メチルフラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル等が好ましく、特に、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル等が好ましい。最も好ましくは、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等であり、とりわけ、ジオキサン、テトラヒドロフランが好ましい。

#### 【0021】

ケトン類としては、特に制限されず、普通炭素数3～6のものが好適に用いられる。具体例としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、メチルブチルケトン、メチルイソブチルケトン等を挙げることができ、好ましくは、アセトン、メチルエチルケトンであり、最も好ましくは、アセトンである。

#### 【0022】

ニトリル類としては、環状、非環状を問わず、又、飽和、不飽和を問わず、特に制限されないが、一般に飽和のものが好ましく用いられる。普通、炭素数2～20、特に炭素数2～12、とりわけ炭素数2～8のものが好適に用いられる。

#### 【0023】

具体例としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル、マロノニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、スクシノニトリル、バレロニトリル、グルタロニトリル、ヘキサンニトリル、ヘプチルシアニド、オクチルシアニド、ウンデカンニトリル、ドデカンニトリル、トリデカンニトリル、ペンタデカンニトリル、ステアロニトリル、クロロアセトニトリル、ブromoアセトニトリル、クロロプロピオニトリル、ブromoプロピオニトリル、メトキシアセトニトリル、シアノ酢酸メチル、シアノ酢酸エチル、トルニトリル、ベンゾニトリル、クロロベンゾニトリル、ブromoベンゾニトリル、シアノ安息香酸、ニトロベンゾニトリル、アニソニトリル、フタロニトリル、ブromotolニトリル、メチルシアノベンゾエート、メトキシベンゾニトリル、アセチルベンゾニトリル、ナフトニトリル、ビフェニルカルボニトリル、フェニルプロピオニトリル、フェニルブチロニトリル、メチルフェニルアセトニトリル、ジフェニルアセトニトリル、ナフチルアセトニトリル、ニトロフェニルアセトニトリル、クロロベンジルシアニド、シクロプロパンカルボニトリル、シクロヘキサンカルボニトリル、シクロヘプタンカルボニトリル、フェニルシクロヘキサンカルボニトリル、トリルシクロヘキサンカルボニトリル等を挙げることができる。

#### 【0024】

好ましくは、アセトニトリル、プロピオニトリル、スクシノニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、バレロニトリル、シアノ酢酸メチル、シアノ酢酸エチル、ベンゾニトリル、トルニトリル、クロロプロピオニトリルであり、より好ましくは、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルであり、最も好ましくは、アセトニトリルである。

#### 【0025】

アミド類としては、ホルムアミド、N-メチルホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等を挙げることができる。

#### 【0026】

脂肪酸類としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等を挙げることができる。ギ酸、酢酸が好ましく、特に好ましくは酢酸である。

## 【0027】

硫黄化合物類としては、例えば、ジメチルスルホキシド、スルホラン等を挙げることができる。

## 【0028】

上記水溶性有機溶媒のなかでも、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類が好ましく、アルコール類、ケトン類がより好ましく、炭素数1～3の1価アルコール、アセトンが特に好ましく、エタノールが最も好ましい。

## 【0029】

上記の水溶性有機溶媒は単独でも2種以上の混合溶媒としても使用できる。更に、それらと水の混合溶媒としても好適に使用することができる。液性状や洗浄効果の観点からは、一般に、水溶性有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

## 【0030】

水との混合溶媒として用いる場合、水に含まれる水溶性有機溶媒の濃度は特に限定されないが、好適な液性状、洗浄効果を得る観点から、通常約5w/w%以上、好ましくは約7w/w%以上、より好ましくは約10w/w%以上である。

## 【0031】

また、食用、医薬用等に利用する場合、エタノール、1,2-プロパンジオール、ポリエチレングリコール（好ましくは、分子量300～1000のポリエチレングリコール）、グリセリン等が好適であり、なかでもエタノールが特に好適である。言うまでもなく、これら溶媒は2種以上の混合溶媒としても良いし、また、水との混合溶媒としても好適に使用できる。

## 【0032】

尚、本発明においては、上記水溶性有機溶媒に、非水溶性有機溶媒を実質的に悪影響のない範囲で併用してもよい。このような非水溶性有機溶媒として、後述する炭化水素類、脂肪酸エステル類等を挙げることができる。

## 【0033】

本発明に用いる還元型補酵素Q<sub>10</sub>は、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により得ることができる。好ましくは、還元型補酵素Q<sub>10</sub>に含まれる酸化型補酵素Q<sub>10</sub>、或いは、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を還元することにより

得られたものであり、より好ましくは、後述する本発明の還元反応を用いて得られたものである。本発明の精製方法は、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を比較的多く含有するものについても適用できるが、後述する還元方法等により調製された高純度の還元型補酵素Q<sub>10</sub>に対して特に有効である。言うまでもなく、精製に用いる還元型補酵素Q<sub>10</sub>は結晶であっても良いし、油状物であっても良い。ここで、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶とは、還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する溶液から溶媒を留去した濃縮乾固物や、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物を固化させた固体等も含む。

#### 【0034】

本発明において除去される水溶性の不純物としては、特に制限されないが、後述する酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を還元する際に使用する還元剤及び／又は還元剤に由来する不純物等である。還元剤及び／又は還元剤に由来する不純物としては、例えば、次亜硫酸類とそれから副生する亜硫酸水素類；アスコルビン酸類とそれから副生するデヒドロアスコルビン酸、2, 3-ジケトグルロン酸やシュウ酸；鉄や亜鉛から副生する塩類等を挙げることができる。

#### 【0035】

洗浄の方法としては特に制限されないが、水溶性有機溶媒の使用量を抑えられることから、通常、槽中にて、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶及び／又は油状物と上記水溶性有機溶媒若しくは水溶性有機溶媒と水との混合溶媒を接触させる。この接触は、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶及び／又は油状物が水溶性有機溶媒もしくは水溶性有機溶媒と水との混合溶媒に分散させるのが好ましく、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶及び／又は油状物と水溶性有機溶媒もしくは水溶性有機溶媒と水との混合溶媒とを十分に懸濁及び／又は乳濁させるのが特に好ましい。

#### 【0036】

洗浄は、強制流動下を実施するのが好ましい。高品質化の観点から、単位容積当たりの攪拌所要動力として、通常約0.01kW/m<sup>3</sup>以上、好ましくは約0.1kW/m<sup>3</sup>以上、より好ましくは約0.3kW/m<sup>3</sup>以上の流動が好ましい。上記の強制流動は、通常、攪拌翼の回転により与えられるが、上記流動が得られれば必ずしも攪拌翼を用いる必要はなく、例えば、液の循環による方法などを利用しても良い。

## 【0037】

還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶及び／又は油状物を精製する際の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の濃度は、特に制限されないが、一般に、洗浄終了時の洗浄溶媒の重量に対する還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量として、好適な液性状を得る観点から、通常、約30w/w%以下、好ましくは約20w/w%以下、より好ましくは約15w/w%以下であり、特に好ましくは約13w/w%以下、とりわけ約10w/w%以下である。上記濃度を維持することによって、工業的規模での操作性に耐えうる好適な精製が可能となる。生産性の観点から、濃度の下限は、普通約1w/w%であり、好ましくは約2w/w%である。

## 【0038】

洗浄時間は、水溶性有機溶媒の種類や組成比、洗浄溶媒量等によって異なり、一律に規定できないが、通常、10時間以内、好ましくは5時間以内、より好ましくは2時間以内、特に好ましくは1時間以内、さらには30分以内、とりわけ10分以内に完了させることができる。

## 【0039】

洗浄温度は使用する水溶性有機溶媒の種類、水溶性有機溶媒の含有率、精製する還元型補酵素Q<sub>10</sub>の品質・純度等により異なり、一律に規定できないが、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶を用いる場合には、普通上限約50℃以下、好ましくは約45℃以下、より好ましくは約40℃以下、特に好ましくは約35℃以下であり、下限約-10℃以上、好ましくは約-5℃以上、より好ましくは約0℃以上である。通常約0℃～40℃の範囲で好適に実施できる。また、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物を用いる場合には、普通下限約40℃以上、好ましくは約45℃以上、より好ましくは約50℃以上、特に好ましくは約60℃以上であり、上限は約100℃以下、好ましくは約90℃以下、より好ましくは約80℃以下、特に好ましくは約70℃以下である。

## 【0040】

さらに、本方法にて還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物を精製する場合、洗浄液をそのまま冷却することにより、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶として取得することもできる。このときの冷却温度は、特に制限されないが、普通約50℃未満、好ましくは

45℃未満、より好ましくは40℃未満である。下限は、系の固化温度であるが、通常、約0℃以上である。

#### 【0041】

また、洗浄に使用した溶媒を除去した後、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物に、融解温度未満の温度で、種晶（自結晶）を接触させることにより好適に固化させることもできる。この場合、上記油状物を融解温度未満の温度に下げて望みの形状にし、種晶を接触させることにより固化物を得ることもできる。種晶との接触は該油状物の形状をつくる前でも後でも差し支えない。固化温度は、融解温度未満であれば良く、特に制限されないが、望ましくは0℃以上である。

#### 【0042】

上記の方法のように還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶を取得することにより、試剤、時間のロス回避でき、高収率で好適に還元型補酵素Q<sub>10</sub>の固形物を得ることができる。

#### 【0043】

このようにして精製した還元型補酵素Q<sub>10</sub>中に含まれる水溶性の不純物は、通常0.15%以下、好ましくは0.10%以下、より好ましくは0.08%以下へと低減され、非常に高品質の還元型補酵素Q<sub>10</sub>を取得することができる。

#### 【0044】

尚、上記精製は、脱酸素雰囲気下で実施するのが極めて好ましい。これにより、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の副生を最小に抑えることができ、より効果的な洗浄をすることができる。脱酸素雰囲気は、不活性ガスによる置換、減圧、沸騰やこれらを組み合わせることにより達成できる。少なくとも、不活性ガスによる置換、即ち、不活性ガス雰囲気を用いるのが好適である。上記不活性ガスとしては、例えば、窒素ガス、ヘリウムガス、アルゴンガス、水素ガス、炭酸ガス等を挙げることができ、好ましくは窒素ガスである。

#### 【0045】

次に、本発明に使用するに好適な還元型補酵素Q<sub>10</sub>の合成法、すなわち、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>から還元型補酵素Q<sub>10</sub>に還元する方法について述べる。

#### 【0046】

本発明に使用しうる還元型補酵素Q<sub>10</sub>は、先述のごとく、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により得ることができる。好ましくは、既存の高純度補酵素Q<sub>10</sub>など酸化型補酵素Q<sub>10</sub>、あるいは酸化型補酵素Q<sub>10</sub>と還元型補酵素Q<sub>10</sub>の混合物を、一般的な還元剤を用いて還元することにより得ることができる。まずは、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を還元する方法について説明する。

#### 【0047】

還元型補酵素Q<sub>10</sub>は分子酸素によって酸化され酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を副生しやすいため、還元工程の溶媒として酸化からの防護効果の高い溶媒を用いるのが好ましい。このような溶媒としては、炭化水素類、脂肪酸エステル類、エーテル類、及び、ニトリル類のうち少なくとも一種を用いるのが好ましく、最も好ましくは炭化水素類である。

#### 【0048】

炭化水素類としては、特に制限されないが、例えば、脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、ハロゲン化炭化水素等を挙げることができる。特に、脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素が好ましく、とりわけ、脂肪族炭化水素が好ましい。

#### 【0049】

脂肪族炭化水素としては、環状、非環状を問わず、又、飽和、不飽和を問わず、特に制限されないが、通常、炭素数3～20、好ましくは、炭素数5～12のものが用いられる。

#### 【0050】

具体例としては、例えば、プロパン、ブタン、イソブタン、ペンタン、2-メチルブタン、シクロペンタン、2-ペンテン、ヘキサン、2-メチルペンタン、2,2-ジメチルブタン、2,3-ジメチルブタン、メチルシクロペンタン、シクロヘキサン、1-ヘキセン、シクロヘキセン、ヘプタン、2-メチルヘキサン、3-メチルヘキサン、2,3-ジメチルペンタン、2,4-ジメチルペンタン、メチルシクロヘキサン、1-ヘプテン、オクタン、2,2,3-トリメチルペンタン、イソオクタン、エチルシクロヘキサン、1-オクテン、ノナン、2,2,5-トリメチルヘキサン、1-ノネン、デカン、1-デセン、p-メンタン、ウンデカン、ドデカン等を挙げることができる。



## 【0051】

中でも、炭素数5～8の飽和脂肪族炭化水素が好ましく、炭素数5のペンタン、2-メチルブタン、シクロペンタン（ペンタン類と称す）；炭素数6のヘキサン、2-メチルペンタン、2, 2-ジメチルブタン、2, 3-ジメチルブタン、メチルシクロペンタン、シクロヘキサン（ヘキサン類と称す）；炭素数7のヘプタン、2-メチルヘキサン、3-メチルヘキサン、2, 3-ジメチルペンタン、2, 4-ジメチルペンタン）、メチルシクロヘキサン、（ヘプタン類と称す）；炭素数8のオクタン、2, 2, 3-トリメチルペンタン、イソオクタン、エチルシクロヘキサン（オクタン類と称す）、及びこれらの混合物が好ましく用いられる。とりわけ、上記ヘプタン類は酸化からの防護効果が特に高い傾向がありさらに好ましく、ヘプタンが最も好ましい。

## 【0052】

芳香族炭化水素としては、特に制限されないが、普通、炭素数6～20、特に炭素数6～12、とりわけ炭素数7～10のものが好適に用いられる。具体例としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、エチルベンゼン、クメン、メシチレン、テトラリン、ブチルベンゼン、p-シメン、シクロヘキシルベンゼン、ジエチルベンゼン、ペンチルベンゼン、ジペンチルベンゼン、ドデシルベンゼン、スチレン等を挙げることができる。好ましくは、トルエン、キシレン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、エチルベンゼン、クメン、メシチレン、テトラリン、ブチルベンゼン、p-シメン、シクロヘキシルベンゼン、ジエチルベンゼン、ペンチルベンゼンであり、より好ましくは、トルエン、キシレン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、クメン、テトラリンであり、最も好ましくは、クメンである。

## 【0053】

ハロゲン化炭化水素としては、環状、非環状を問わず、又、飽和、不飽和を問わず、特に制限されないが、一般に、非環状のものが好ましく用いられる。普通、塩素化炭化水素、フッ素化炭化水素が好ましく、特に塩素化炭化水素が好ましい。炭素数1～6、特に炭素数1～4、とりわけ炭素数1～2のものが好適に用いられる。

## 【0054】

具体例としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 1-トリクロロエタン、1, 1, 2-トリクロロエタン、1, 1, 1, 2-テトラクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、ペンタクロロエタン、ヘキサクロロエタン、1, 1-ジクロロエチレン、1, 2-ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、1, 2-ジクロロプロパン、1, 2, 3-トリクロロプロパン、クロロベンゼン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン等を挙げることができる。

## 【0055】

好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 1-トリクロロエタン、1, 1, 2-トリクロロエタン、1, 1-ジクロロエチレン、1, 2-ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、クロロベンゼン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンであり、より好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、クロロベンゼン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンである。

## 【0056】

脂肪酸エステル類としては、特に制限されないが、例えば、プロピオン酸エステル、酢酸エステル、ギ酸エステル等を挙げることができる。特に、酢酸エステル、ギ酸エステルが好ましく、とりわけ、酢酸エステルが好ましい。特に制限されないが、一般に、エステル基としては、炭素数1～8のアルキルエステル又は炭素数7～12のアラルキルエステル、好ましくは炭素数1～6のアルキルエステル、より好ましくは炭素数1～4のアルキルエステルが好ましく用いられる。

## 【0057】

プロピオン酸エステルとしては、例えば、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸ブチル、プロピオン酸イソペンチルを挙げることができる。

## 【0058】

酢酸エステルとしては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸 *sec*-ブチル、酢酸ペンチル、酢酸イソペンチル、酢酸 *sec*-ヘキシル、酢酸シクロヘキシル、酢酸ベンジル等を挙げることができる。好ましくは、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸 *sec*-ブチル、酢酸ペンチル、酢酸イソペンチル、酢酸 *sec*-ヘキシル、酢酸シクロヘキシルであり、より好ましくは、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチルであり、最も好ましくは、酢酸エチルである。

#### 【0059】

ギ酸エステルとしては、例えば、ギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸イソプロピル、ギ酸ブチル、ギ酸イソブチル、ギ酸 *sec*-ブチル、ギ酸ペンチル等を挙げることができる。好ましくは、ギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸ブチル、ギ酸イソブチル、ギ酸ペンチルであり、最も好ましくは、ギ酸エチルである。

#### 【0060】

エーテル類、ニトリル類としては、先述の溶媒をあげることができる。

#### 【0061】

上記溶媒の中でも、沸点、粘性等の性質（例えば、溶解度を高めるための適度な加温ができ、且つ、湿体からの溶剤の乾燥除去や晶析濾液等からの溶剤回収の行いやすい沸点（1気圧下、約30～150℃）、室温での取り扱い時及び室温以下に冷却した時も固化しにくい融点（約20℃以下、好ましくは約10℃以下、より好ましくは約0℃以下）を持ち、粘性が低い（20℃において約10cP以下等））を考慮して選定するのが好ましい。工業的な作業上の観点から、常温で揮発し難いものが好ましく、一般に、例えば、沸点が約80℃以上、更には約90℃以上のものが特に好ましい。

#### 【0062】

上記溶媒のうち、還元反応の溶媒としては、水と相溶性の低い溶媒を用いるのが特に好ましく、後述する還元剤や還元剤に由来する不純物を水相に抽出、除去

し、還元型補酵素Q<sub>10</sub>を効率的に精製、取得するのを助成する。

#### 【0063】

還元型補酵素Q<sub>10</sub>は高濃度の溶液ほど酸化されにくい傾向にある。上記溶媒に対して還元型補酵素Q<sub>10</sub>は高い溶解性を示し、上記溶媒はこの点でも酸化防護に好適である。還元型補酵素Q<sub>10</sub>の酸化を防護するために好ましい濃度は、溶媒の種類などにより一律に規定できないが、上記溶媒に対する還元型補酵素Q<sub>10</sub>の濃度として、普通1w/w%以上、好ましくは2w/w%以上である。上限は、特に制限されないが、実際的な操作性という観点から、400w/w%、好ましくは200w/w%、より好ましくは100w/w%、とりわけ50w/w%である。

#### 【0064】

しかして、上記溶媒の使用によって、望ましくない酸素の副反応は、還元工程を通して最小化される。

#### 【0065】

還元反応は、上記の溶媒中、水素化金属化合物、鉄（金属又は塩としての鉄）、亜鉛（金属としての亜鉛）、次亜硫酸類、アスコルビン酸類等を還元剤として用いて実施することができる。

#### 【0066】

水素化金属化合物としては、特に制限されないが、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等を挙げることができる。上記水素化金属化合物の使用量は、水素化金属化合物の種類により異なり、一律に規定できないが、普通、理論水素当量の1～3倍量で好適に実施できる。

#### 【0067】

鉄または亜鉛を用いる還元は、普通、酸を使用して実施される。酸としては、特に制限されないが、例えば、酢酸等の脂肪酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸、塩酸や硫酸等の無機酸等を挙げることができる。好ましくは無機酸であり、より好ましくは、硫酸である。

#### 【0068】

鉄の使用量は、特に制限されないが、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の仕込み重量に対して

、例えば、約 1/5 重量以上で好適に実施できる。上限は特に制限されないが、経済性の観点等から、約 2 倍重量以下である。なお、鉄は、金属のみならず、硫酸鉄 (II) 等の塩の形態でも使用できる。

#### 【0069】

亜鉛の使用量は、特に制限されないが、酸化型補酵素 Q<sub>10</sub> の仕込み重量に対して、例えば、約 1/10 重量以上で好適に実施できる。上限は特に制限されないが、経済性の観点等から、約 2 倍重量以下である。

#### 【0070】

次亜硫酸類としては、特に制限されず、普通、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等が用いられるが、好ましくはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩であり、より好ましくはナトリウム塩である。上記次亜硫酸類の使用量は、特に制限されないが、普通、酸化型補酵素 Q<sub>10</sub> の仕込み重量に対して、約 1/5 重量以上、好ましくは約 2/5 重量以上、より好ましくは約 3/5 重量以上である。多くても特に支障はないが、経済的に不利であるため、普通、約 2 倍重量以下、好ましくは同重量以下で用いられる。普通、約 2/5 重量～約同重量の範囲で好適に実施できる。

#### 【0071】

アスコルビン酸類としては、特に制限されず、例えば、アスコルビン酸のみならず、rhamno-アスコルビン酸、arabo-アスコルビン酸、gluco-アスコルビン酸、fuco-アスコルビン酸、glucohepto-アスコルビン酸、xylo-アスコルビン酸、galacto-アスコルビン酸、gulo-アスコルビン酸、allo-アスコルビン酸、erythro-アスコルビン酸、6-デスオキシアスコルビン酸等のアスコルビン酸に類するものを含み、更に、それらのエステル体や塩であってもかまわない。これらは、L 体、D 体、或いは、ラセミ体であっても良い。具体的には、例えば、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸パルミテート、L-アスコルビルステアレート、D-arabo-アスコルビン酸等を挙げることができる。還元型補酵素 Q<sub>10</sub> の製造において、上記のアスコルビン酸類をいずれも好適に使用しうるが、生成した還元型補酵素 Q<sub>10</sub> との分離のしやすさ等を考慮すると、上記のアスコルビン酸類のうち、特に水溶性のものが好適に用いられ、最も好ましくは、入手

容易性、価格等の観点から、L-アスコルビン酸、D-arabo-アスコルビン酸等のフリー体である。

#### 【0072】

上記のアスコルビン酸類の使用量は、特に制限されず、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を還元型補酵素Q<sub>10</sub>に変換しうる有効量であればよく、一般的に、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>に対して、普通1倍モル量以上、好ましくは1.2倍モル量以上である。上限は特に制限されないが、経済性も考慮して、普通10倍モル量、好ましくは5倍モル量、より好ましくは3倍モル量である。

#### 【0073】

上記還元剤及び／又は上記還元剤に由来する化合物の多くは水溶性である。例えば、次亜硫酸類を用いた場合は、亜硫酸水素類が副生する。また、アスコルビン酸類を用いた場合には、デヒドロアスコルビン酸が副生し、デヒドロアスコルビン酸からはさらに2,3-ジケトグルロン酸やシュウ酸が副生する。さらに、鉄や亜鉛を用いた場合には、還元後に塩類（例えば塩酸を用いた場合に副生する塩化鉄や塩化亜鉛等）が副生する。先述のごとく、これら還元剤及び／又は還元剤に由来する化合物は、本発明の精製方法を用いることにより、いずれも効率よく除去することができ、高品質の還元型補酵素Q<sub>10</sub>を取得することができる。

#### 【0074】

上記還元剤のうち、還元能力、収率、品質といった観点から、特に、亜鉛、次亜硫酸類、アスコルビン酸類が好ましく、特に次亜硫酸類（具体的には、次亜硫酸塩）、アスコルビン酸類が好ましい。

#### 【0075】

還元反応においては、先述したアルコール類及び／又は水を好適に併用することができる。水は、特に還元剤として鉄、亜鉛、次亜硫酸類を用いる場合に好適である。還元剤として水素化金属化合物やアスコルビン酸類を用いる場合にはアルコール類を併用することができる。水、アルコール類の併用は、これらの特性が発揮され、反応速度の向上や反応収率の向上等に寄与する。

#### 【0076】

以下に好ましい還元方法について詳細に述べる。

## 【0077】

上記次亜硫酸類を用いる還元は、水を併用して、上記の炭化水素類、脂肪酸エステル類、エーテル類、及び、ニトリル類のうち少なくとも一種の有機溶媒（好ましくは炭化水素類、より好ましくは脂肪族炭化水素、なかでもヘプタン類、特にヘプタン）との混合溶媒系で実施するのが好ましい。その際、反応時の pH は、収率等の観点から、普通 pH 7 以下、好ましくは pH 3～7、より好ましくは pH 3～6 で実施される。上記 pH は、塩酸や硫酸等の鉱酸等の酸や水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物等の塩基を用いて、調整することができる。

## 【0078】

上記次亜硫酸類を用いる還元において、水の使用量は、特に制限されず、還元剤である次亜硫酸類を適度に溶解する量であれば良く、例えば、一般的には、上記次亜硫酸類の水に対する重量が、普通、30 w/w % 以下、好ましくは 20 w/w % 以下になるように調整するのが良い。又、生産性等の観点から、普通、1 w/w % 以上、好ましくは 5 w/w % 以上、より好ましくは 10 w/w % 以上であるのが良い。

## 【0079】

上記アスコルビン酸類を用いる還元も、上記の炭化水素類、脂肪酸エステル類、エーテル類、及び、ニトリル類のうち、特に水と相溶性の高い溶媒、なかでも水と相溶性の高いエーテル類及びニトリル類、具体的には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等を用いて実施することができるが、先述するアルコール類及び／又はケトン類（好ましくは、水と相溶性の高いアルコール類及び／又はケトン類（具体的には、アルコール類としては、炭素数 1～5、好ましくは炭素数 1～4、より好ましくは炭素数 1～3 の 1 価又は 2 価（好ましくは 1 価）のアルコール、ケトン類としては、アセトン、メチルエチルケトン等））を使用するのが特に好ましい。すなわち、アスコルビン酸類を用いる還元においては、アルコール類及び／又は水溶性有機溶媒を用いるのが好ましい。又、アスコルビン酸類を用いる還元においては、反応促進剤（例えば、反応温度の低下、反応時間の短縮等）として塩基性物質や亜硫酸水素塩等の反応促進効果を有する添加剤を共存させて実施することができる。

## 【0080】

上記の塩基性物質としては、特に制限されず、例えば、無機化合物、有機化合物を問わず使用しうる。上記無機化合物としては、特に制限されないが、例えば、金属（好ましくは、アルカリ金属、アルカリ土類金属等）の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩やアンモニア等を挙げることができる。その代表的なものとして、例えば、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩等を挙げることができる。上記有機化合物としては、特に制限されないが、例えば、トリエチルアミン等のアミン等を挙げることができる。上記の塩基性物質のうち、金属（好ましくは、アルカリ金属、アルカリ土類金属等）の炭酸塩、炭酸水素塩、アンモニア等の無機化合物；トリエチルアミン等のアミン等の有機化合物といった弱い塩基性物質（弱塩基又は弱アルカリ）を特に好ましく使用できる。最も好ましくは、上記無機化合物であり、より好ましくは、上記の弱塩基性の無機化合物である。

## 【0081】

また、亜硫酸水素塩としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム等のアルカリ金属亜硫酸水素塩等を好適なものとして挙げることができる。

## 【0082】

上記添加剤の量は、期待する程度の反応促進効果を発揮しうる量（有効量）であればよく、特に制限されないが、一般的に、経済性も考慮して、アスコルビン酸類に対して、普通20倍モル量以下、好ましくは10倍モル量以下、より好ましくは5倍モル量以下、特に2倍モル以下である。下限は、特に制限されないが、普通0.01倍モル量以上、好ましくは0.05倍モル量以上、より好ましくは0.1倍モル量以上、特に0.2倍モル量以上である。

## 【0083】

還元反応は、強制流動下を実施するのが好ましい。単位容積当たりの攪拌所要動力として、通常約0.01kW/m<sup>3</sup>以上、好ましくは約0.1kW/m<sup>3</sup>以上、より好ましくは約0.3kW/m<sup>3</sup>以上の流動が好ましい。上記の強制流動は、通常、攪拌翼の回転により与えられるが、上記流動が得られれば必ずしも攪拌



翼を用いる必要はなく、例えば、液の循環による方法などを利用して良い。

#### 【0084】

還元温度は、還元剤の種類や量によって異なり、一律に規定できない。例えば、次亜硫酸類を用いる還元においては、普通100℃以下、好ましくは80℃以下、より好ましくは60℃以下で実施される。下限は、系の固化温度である。通常、0～100℃程度、好ましくは0～80℃程度、より好ましくは0～60℃程度で好適に実施できる。アスコルビン酸類を用いる還元においては、普通30℃以上、好ましくは40℃以上、より好ましくは50℃以上で実施される。上限は系の沸点である。通常、30～150℃程度、好ましくは40～120℃程度、より好ましくは50～100℃程度で好適に実施できる。

#### 【0085】

反応濃度は、特に制限はないが、一般に、溶媒の重量に対する酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の重量として、普通約1w/w%以上、好ましくは3w/w%以上、より好ましくは10w/w%以上、とりわけ15w/w%以上である。上限は、特に制限されないが、普通約60w/w%、好ましくは50w/w%、より好ましくは40w/w%、とりわけ30w/w%である。一般に、約2～30w/w%、好ましくは約5～30w/w%、より好ましくは約10～30w/w%で好適に実施できる。

#### 【0086】

還元反応は、通常、48時間以内、好ましくは24時間以内、より好ましくは10時間以内、とりわけ好ましくは5時間以内に完了させることができる。

#### 【0087】

また、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物は、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物を水中で還元したのち、水相を除去することによっても取得することができる。この場合、還元温度は、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の純度等にもよるが、普通、45℃以上、好ましくは48℃以上、より好ましくは50℃以上で実施される。上限は、系の沸点であるが、通常100℃以下、好ましくは80℃以下、より好ましくは60℃以下である。

#### 【0088】

この方法においては、有機溶媒の分離及び濃縮といった時間の消費、高価な製造装置や容量の増大を避けて、還元型補酵素Q<sub>10</sub>を合成することができる。

#### 【0089】

なお、上記還元反応および後処理（有機相の分離）は、脱酸素雰囲気下で実施するのが極めて好ましく、特に次亜硫酸類を用いた還元反応では、還元反応収率向上や還元剤量の削減に大きく寄与することも見出した。脱酸素雰囲気は、不活性ガスによる置換、減圧、沸騰やこれらを組み合わせることにより達成できる。少なくとも、不活性ガスによる置換、即ち、不活性ガス雰囲気を用いるのが好適である。上記不活性ガスとしては、例えば、窒素ガス、ヘリウムガス、アルゴンガス、水素ガス、炭酸ガス等を挙げることができ、好ましくは窒素ガスである。

#### 【0090】

次に、本発明で使用する還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶について説明する。本発明では、還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する溶液から晶析、濃縮乾固等により取得した結晶、あるいは既存の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶等を用いることができる。また、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物を固化させた固体であってもよい。好ましくは、晶析、濃縮乾固により取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶であり、より好ましくは、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を還元した後、晶析、濃縮乾固により取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶であり、特に好ましくは、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を還元した後、晶析により取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶である。

#### 【0091】

結晶を取得するために使用しうる溶媒としては、特に制限されず、炭化水素類、脂肪酸エステル類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類、ケトン類、窒素化合物類（ニトリル類、アミド類を含む）、硫黄化合物類、水等を挙げることができる。

#### 【0092】

炭化水素類、脂肪酸エステル類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、硫黄化合物類としては、先述の溶媒を挙げることができる。

## 【0093】

ニトリル類、アミド類を除く窒素化合物類としては、例えば、ニトロメタン、トリエチルアミン、ピリジン等を挙げることができる。

## 【0094】

望ましくない酸素の副反応を抑制して高品質の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶を得るために、上記酸化からの防護効果の高い溶媒、即ち、炭化水素類、脂肪酸エステル類、エーテル類、及びニトリル類のうち少なくとも一種の溶液であるのが好ましい。なかでも、溶媒として、炭化水素類、脂肪酸エステル類が好ましく、より好ましくは炭化水素類であり、最も好ましくはヘプタン類である。

## 【0095】

また、晶析時に先述のアルコール類及び／又はケトン類を用いた場合には、スラリー性状や結晶性状の良い還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶を取得することができるため、これらの溶媒を用いるのも好ましい。

## 【0096】

さらに、アルコール類及び／又はケトン類を用いた場合に、少量の水を共存させた場合、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の溶解性を好適に減じて高い収率を得ることができ、スラリー性状を改善し、そして特に、注目すべきことであるが、固液分離性（濾過性）を大きく改善することもできる。

## 【0097】

水と上記アルコール類及び／又はケトン類の溶液との割合は、溶媒の種類によっても異なるので一律に規定できず、実質的に上記アルコール類及び／又はケトン類を主成分とする溶媒であれば特に制限されないが、普通、下限は、約90w/w%、好ましくは約91w/w%、より好ましくは約92w/w%、とりわけ約93w/w%であり、上限は約99.5w/w%、好ましくは約99w/w%、より好ましくは約98w/w%、とりわけ約97w/w%である。通常、約90～約99.5%で好適に実施でき、約93～約97w/w%で最も好適に実施できる。

## 【0098】

還元型補酵素Q<sub>10</sub>の晶析は、冷却、濃縮、溶媒置換、貧溶媒の使用等の一般的

な晶析操作を、単独又は適宜組み合わせ、実施することができる。特に、冷却操作（冷却晶析）を用いる、又は、併用するのが好ましい。

#### 【0099】

また、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の晶析は、従来公知の方法により得られた、あるいは、先述した還元方法等により製造された還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する反応液や抽出液に含有される不純物の除去も兼ねて精製晶析するのが特に効果的である。これにより、共存する不純物、特に、通常除去するのが必ずしも容易ではない構造の類似した類縁化合物（具体的には、還元型補酵素Q<sub>9</sub>、還元型補酵素Q<sub>8</sub>、還元型補酵素Q<sub>7</sub>等）を除去することができる。アルコール類及び／又はケトン類は、上記の構造の類似した化合物を除去するのに特に効果的な溶媒でもある。

#### 【0100】

還元型補酵素Q<sub>10</sub>の晶析温度は、晶析溶媒の種類や晶析方法にもより異なるので、一律に規定できないが、例えば、普通25℃以下、好ましくは20℃以下、より好ましくは15℃以下、とりわけ10℃以下である。下限は、系の固化温度である。通常、0～25℃程度で好適に実施できる。

#### 【0101】

得られる還元型補酵素Q<sub>10</sub>中への各種不純物の混入を最小化する、又は良好な性状のスラリーを得る目的で、晶析時の単位時間当たりの結晶の晶出量を制御することができる。好ましい単位時間当たりの晶出量は、例えば、単位時間当たり全晶出量の約50%量が晶出する速度（50%量／時間）以下であり、好ましくは、単位時間当たり全晶出量の約25%量が晶出する速度（即ち、25%量／時間）以下である。また、冷却晶析における冷却速度は、普通、約40℃／時間以下であり、好ましくは約20℃／時間以下である。

#### 【0102】

還元型補酵素Q<sub>10</sub>の晶析は、強制流動下を実施するのが好ましい。過飽和の形成を抑制し、スムーズに核化・結晶成長を行うためには、或いは、高品質化の観点から、単位容積当たりの攪拌所要動力として、通常約0.01kW/m<sup>3</sup>以上、好ましくは約0.1kW/m<sup>3</sup>以上、より好ましくは約0.3kW/m<sup>3</sup>以上の流動が好ましい。上記の強制流動は、通常、攪拌翼の回転により与えられるが、

上記流動が得られれば必ずしも攪拌翼を用いる必要はなく、例えば、液の循環による方法などを利用しても良い。

#### 【0103】

また、晶析に際しては、過飽和の形成を抑制し、スムーズに核化・結晶成長を行うために、種晶を添加するのが好ましい。

#### 【0104】

晶析の濃度は、晶析溶媒の種類や晶析方法により異なるので、一律に規定できないが、例えば、結晶化終了時の結晶化溶媒の重量に対する還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量として、約15 w/w%以下、好ましくは約13 w/w%以下、より好ましくは約10 w/w%以下である。下限は、生産性の観点から、普通1 w/w%以上、好ましくは2 w/w%以上である。普通およそ5～10 w/w%で好適に実施できる。

#### 【0105】

このようにして得られる還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶は、例えば、遠心分離、加圧濾過、減圧濾過等による固液分離、更に、必要に応じてケーキ洗浄を行い、湿体として取得することができる。また、更に不活性ガスに内部を置換した減圧乾燥器（真空乾燥器）に湿体を仕込み、減圧下、乾燥し、乾体として取得することができるし、乾体として取得するのが好ましい。

#### 【0106】

次に、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物の取得方法について説明する。還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物は、上記のように、既存の酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物を還元して取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物であっても良く、還元型補酵素Q<sub>10</sub>結晶を融解した油状物でもよいし、また還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する溶液を融解温度以上の温度で濃縮して取得した油状物であっても良い。

#### 【0107】

還元型補酵素Q<sub>10</sub>油状物を取得するために用いる還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する有機相は、特に制限されないが、望ましくない酸素の副反応を抑制して高品質の還元型補酵素Q<sub>10</sub>油状物を得るために、上記酸化からの防護効果の高い溶媒、即ち、炭化水素類、脂肪酸エステル類、エーテル類、及び、ニトリル類のうち少な

くとも一種の溶液であるのが好ましい。なかでも、溶媒として、炭化水素類、脂肪酸エステル類が好ましく、より好ましくは炭化水素類であり、最も好ましくはヘプタン類である。なお、本発明に用いる還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する有機相は、上記溶液であっても良く、また、該溶液を通常の方法で濃縮した濃縮物であってもよい。

#### 【0108】

還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する有機相の濃縮に際して、共存する溶媒を完全に或いはほぼ完全に留去するために、還元型補酵素Q<sub>10</sub>又は還元型補酵素Q<sub>10</sub>を主成分とする濃縮物の融解温度以上の温度に高めることにより、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物が取得される。なお、融解温度に幅がある場合は、融解開始温度以上であればよい。

#### 【0109】

本発明において、還元型補酵素Q<sub>10</sub>油状物を得るための上記温度は、共存する有機溶媒の量にもよる為、一律には規定できないが、例えば、好ましくは40℃以上、より好ましくは45℃以上、特に50℃以上、とりわけ60℃以上である。溶媒の種類や量にもよるが、普通、40～140℃、好ましくは40～100℃、より好ましくは50～80℃の範囲で好適に実施できる。上記濃縮は、常圧下、或いは、減圧下に実施される。

#### 【0110】

上記の方法によれば、有機相中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の純度が、例えば、約80重量%以上、好ましくは約90重量%以上、より好ましくは約95重量%以上の場合でも、攪拌不良を生じることなく有機溶媒を完全に留去して、還元型補酵素Q<sub>10</sub>を好適に油状物として取得できる。

#### 【0111】

尚、溶媒を留去して還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物を取得する態様に関して記載される上記還元型補酵素Q<sub>10</sub>油状物中の溶媒の含有量は、普通10重量%以下、好ましくは5重量%以下、より好ましくは2重量%以下である。

#### 【0112】

以上、本発明によれば、操作性に優れた方法にて、還元型補酵素Q<sub>10</sub>に残存す

る水溶性の不純物、特に、還元剤及び／又は還元剤に由来する不純物を効率よく除去することができる。

### 【0113】

本発明の精製方法により得られる還元型補酵素Q<sub>10</sub>は、極めて高品質であり、還元型補酵素Q<sub>10</sub>中に含まれる水溶性不純物の重量は、0.15%以下、好ましくは0.10%以下、より好ましくは0.08%以下が期待できる。

### 【0114】

#### 【実施例】

以下に実施例を掲げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。また、実施例中のL-アスコルビン酸の含有率はHPLCにて、次亜硫酸ナトリウム及び次亜硫酸ナトリウム由来の不純物の含有率はイオンクロマトグラフィーを使用してナトリウム含量を定量し、次亜硫酸ナトリウムに換算して求めたが、上記還元剤及び／又は還元剤に由来する不純物の含有率は、本発明における還元型補酵素Q<sub>10</sub>の精製に対する限界値を示すものではない。

### 【0115】

#### (製造例1)

1000gのエタノール中に、100gの酸化型補酵素Q<sub>10</sub>、60gのL-アスコルビン酸を加え、78℃にて攪拌し、還元反応を行った。30時間後、50℃まで冷却し、同温を保持しながらエタノールを400g、水を100g添加した。このエタノール溶液（還元型補酵素Q<sub>10</sub>を100gを含む）を攪拌（攪拌所要動力0.3kW/m<sup>3</sup>）しながら、10℃/時間の冷却速度で2℃まで冷却し、白色のスラリーを得た。得られたスラリーを減圧ろ過し、湿結晶を減圧乾燥（20～40℃、1～30mmHg）することにより、白色の乾燥結晶101g（L-アスコルビン酸3.2%を含む）を得た。尚、減圧乾燥を除くすべての操作は、窒素雰囲気下で実施した。

### 【0116】

#### (実施例1、比較例1)

製造例1で取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶10g（L-アスコルビン酸3.

2%を含む)をそれぞれエタノール含量の異なるエタノール水溶液190gに添加してスラリーとし、25℃にて10分間攪拌した。このスラリーを減圧濾過し、湿結晶を減圧乾燥(20~40℃、1~30mmHg)することにより、白色の乾燥結晶を得た。このときの結晶中に残存するL-アスコルビン酸の量、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の回収率を表1に示す。また、取得した結晶中に含まれるシュウ酸は、いずれも0.05%未満であった。尚、減圧乾燥を除くすべての操作は、窒素雰囲気下で実施した。また、比較例としてエタノールを加えない場合の結果も示す。比較例では、壁面に結晶が付着するなど、液性状が非常に悪く、払い出しが非常に困難であった。

## 【0117】

【表1】

	エタノールの含有率 (%)	L-アスコルビン酸の含有率 (%)	還元型補酵素Q <sub>10</sub> の回収率 (%)
実施例1	10	0.07	99
	30	0.06	99
	50	0.06	99
	90	0.05	97
比較例1	0	0.18	97

## 【0118】

## (実施例2)

製造例1で取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶10g(L-アスコルビン酸3.2%を含む)をエタノール190gに添加してスラリーとし、2℃にて10分間攪拌した。このスラリーを減圧濾過し、湿結晶を減圧乾燥(20~40℃、1~30mmHg)することにより、白色の乾燥結晶を得た。尚、減圧乾燥を除くすべての操作は、窒素雰囲気下で実施した。このとき、結晶中に残存するL-アスコルビン酸の量は0.06%であり、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の回収率は、96%であった。

## 【0119】

## (実施例3、比較例2)

製造例1で取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶10g(L-アスコルビン酸3.



2%を含む)を60℃にて油状物とし、30重量%エタノール水溶液190gを添加して、同温にて10分間攪拌した。攪拌後、25℃まで冷却することにより、油状物を結晶とした。このスラリーを減圧濾過し、湿結晶を減圧乾燥(20～40℃、1～30mmHg)することにより、白色の乾燥結晶を得た。このときの結晶中に残存するL-アスコルビン酸の量、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の回収率を表2に示す。尚、減圧乾燥を除くすべての操作は、窒素雰囲気下で実施した。また、比較例としてエタノールを加えない場合の結果も示す。比較例では、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物は均一に分散せず、冷却後も攪拌翼に結晶が付着するなど、液性状は非常に悪く、払い出しが非常に困難であった。

## 【0120】

【表2】

	エタノールの含有率 (%)	L-アスコルビン酸の含有率 (%)	還元型補酵素Q <sub>10</sub> の回収率 (%)
実施例3	30	0.02	99
比較例2	0	0.43	97

## 【0121】

(実施例4)

製造例1で取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶10g(L-アスコルビン酸3.2%を含む)を30重量%アセトン水溶液190gに添加してスラリーとし、25℃にて10分間攪拌した。このスラリーを減圧濾過し、湿結晶を減圧乾燥(20～40℃、1～30mmHg)することにより、白色の乾燥結晶を得た。尚、減圧乾燥を除くすべての操作は、窒素雰囲気下で実施した。このとき、結晶中に残存するL-アスコルビン酸の量は0.09%であり、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の回収率は、99%であった。

## 【0122】

(製造例2)

100gの酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を25℃で1000gのヘプタンに溶解させた。攪拌(攪拌所要動力0.3kW/m<sup>3</sup>)しながら、還元剤として次亜硫酸ナトリ

ウム（純度75%以上）100gに1000mlの水を加えて溶解させた水溶液を、徐々に添加し、25℃、pH4～6で還元反応を行った。2時間の反応後、攪拌（攪拌所要動力0.3kW/m<sup>3</sup>）を続け、10℃/hrで2℃まで冷却し、白色のスラリーを得た。なお、以上すべての操作は窒素雰囲気下で実施した。得られたスラリーを減圧ろ過し、湿結晶を減圧乾燥（20～40℃、1～30mmHg）することにより、白色の乾燥結晶95g（次亜硫酸ナトリウム及び次亜硫酸ナトリウム由来の不純物が次亜硫酸ナトリウムとして1.0%含む）を得た。尚、減圧乾燥を除くすべての操作は、窒素雰囲気下で実施した。

## 【0123】

（実施例5、比較例3）

製造例2で取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶10g（次亜硫酸ナトリウム及び次亜硫酸ナトリウム由来の不純物を次亜硫酸ナトリウムとして1.0%含む）を、実施例1と同様に方法にて1時間攪拌し、精製した。このときの固形物中に残存する次亜硫酸ナトリウム及び次亜硫酸ナトリウム由来の不純物の量、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の回収率を表3に示す。また、比較例としてエタノールを加えない場合の結果も示す。比較例では、壁面に結晶が付着するなど、液性状が非常に悪く、払い出しが非常に困難であった。

## 【0124】

【表3】

	エタノールの含有率 (%)	還元型補酵素Q <sub>10</sub> 中に含まれる次亜硫酸ナトリウム及び次亜硫酸ナトリウム由来の不純物の含有率 (%)	還元型補酵素Q <sub>10</sub> の回収率 (%)
実施例5	30	0.08	99
比較例3	0	0.18	97

## 【0125】

（実施例6、比較例4）

製造例2で取得した還元型補酵素Q<sub>10</sub>の結晶10g（次亜硫酸ナトリウム及び次亜硫酸ナトリウム由来の不純物を次亜硫酸ナトリウムとして1.0%含む）を

30重量%エタノール水溶液中、60℃にて1時間攪拌した。攪拌後、同温にて水相を除去し、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物を得た。この油状物を、自結晶を敷いたプレートの上(40℃)に滴下し、半球状の固形物を得た。このときの結晶中に残存する次亜硫酸ナトリウム及び次亜硫酸ナトリウム由来の不純物の量、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の回収率を表4に示す。また、比較例としてエタノールを加えない場合の結果も示す。比較例では、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の油状物は均一に分散せず、液性状は非常に悪かった。

【0126】

【表4】

	エタノールの含有率 (%)	還元型補酵素Q <sub>10</sub> 中に含まれる 次亜硫酸ナトリウム及び次亜硫酸 ナトリウム由来の不純物の含有率 (%)	還元型補酵素Q <sub>10</sub> の回収率 (%)
実施例6	30	0.14	99
比較例4	0	0.30	97

【0127】

(参考例1)

表5に示す各種溶媒20gに1gの還元型補酵素Q<sub>10</sub>(還元型補酵素Q<sub>10</sub>/酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比は99.6/0.4)を、25℃下で溶解した。大気中、25℃で24時間の攪拌後、液中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>/酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比を測定した結果を表1に示す。

【0128】

【表 5】

	R
ヘブタン	99.1 / 0.9
ヘキサン	98.7 / 1.3
トルエン	98.8 / 1.2
クロロホルム	98.9 / 1.1
酢酸エチル	98.9 / 1.1
メチルtert-ブチルエーテル	98.6 / 1.4
テトラヒドロフラン	98.5 / 1.5
メチルイソブチルケトン	69.2 / 30.8
ジメチルホルムアミド	31.0 / 69.0
N-メチル-ピロリドン	67.3 / 32.7

R:還元型補酵素Q10/酸化型補酵素Q10の重量比

【0129】

(参考例2)

表6に示す各種溶媒100gに1gの還元型補酵素Q10（還元型補酵素Q10/酸化型補酵素Q10の重量比は99.6/0.4）を、35℃下で溶解した。大気中、35℃で24時間の攪拌後、液中の還元型補酵素Q10/酸化型補酵素Q10の重量比を測定した結果を表2に示す。

【0130】

【表 6】

溶媒	R
ヘブタン	96.7 / 3.3
酢酸エチル	96.4 / 3.6
アセトニトリル	96.0 / 4.0
メチルイソブチルケトン	46.1 / 53.9

R:還元型補酵素Q10/酸化型補酵素Q10の重量比

【0131】

【発明の効果】

本発明は、上述の構成よりなるので、工業的規模での作業性、経済性に優れた方法で、高品質の還元型補酵素Q10の油状物、結晶、スラリー又は溶液を簡便且つ効率的に製造することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 食品、栄養機能食品、特定保健用食品、栄養補助剤、栄養剤、動物薬、飲料、飼料、化粧品、医薬品、治療薬、予防薬等として有用な還元型補酵素Q<sub>10</sub>を、工業的規模での生産に適した方法で、高品質且つ効率的に精製する方法の提供。

【解決手段】 水溶性有機溶媒もしくは水溶性有機溶媒と水との混合溶媒を用いて還元型補酵素Q<sub>10</sub>を洗浄することにより、還元型補酵素Q<sub>10</sub>に含まれる水溶性の不純物、特に還元剤及び／又は還元剤由来の不純物を除去する還元型補酵素Q<sub>10</sub>の精製方法。本発明の方法によれば、操作性に優れた方法にて、効率よく還元型補酵素Q<sub>10</sub>を精製することができ、高品質の還元型補酵素Q<sub>10</sub>を取得することができる。

【選択図】 なし。

特願 2003-005151

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000000941]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

氏名

鐘淵化学工業株式会社